



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

DÉBORAH BIANCA SANTOS MARTINS

**DESENVOLVIMENTO E TESTES DE ESTABILIDADE DE PROTETOR LABIAL
COM VITAMINA E**

BRASÍLIA, DF
2015

DÉBORAH BIANCA SANTOS MARTINS

**DESENVOLVIMENTO E TESTES DE ESTABILIDADE DE PROTETOR LABIAL
COM VITAMINA E**

Monografia de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial para
obtenção de grau de Farmacêutico, na
Universidade de Brasília, Faculdade de
Ceilândia.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Alves Areda

BRASÍLIA, DF

2015

DÉBORAH BIANCA SANTOS MARTINS

**DESENVOLVIMENTO E TESTES DE ESTABILIDADE DE PROTETOR LABIAL
COM VITAMINA E**

Orientadora: Profa. Dra. Camila Alves Areda

BRASÍLIA, DF
2015

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitária, mas que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

Aos meus pais Edward Martins de Melo e Dircilene Maria dos Santos Martins, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

À Universidade de Brasília e seus colaboradores, juntamente com seu corpo docente pelo aprendizado concedido no decorrer do curso.

À minha orientadora Profa. Dra. Camila Alves Arede pelo grande suporte, correções, paciência e incentivos.

À Profa. Dra. Daniela Castilho Orsi, pelo auxílio na produção dos meios de cultivo e testes microbiológicos.

À Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, pela assistência nas análises estatísticas.

À Indústria Farmacêutica, pela doação das matérias-primas utilizadas no trabalho.

Ao técnico Antônio Leonardo do laboratório de farmacotécnica da Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, pelo carinho, paciência e seu apoio na realização dos testes.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a DEUS Pai Onipotente e presente em todos os dias de minha vida. Aos meus pais por todo amor, carinho e incentivo nas horas mais difíceis.

Família: a base de tudo.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

RESUMO

O desenvolvimento de novas formulações de cosméticos tem aumentado nos últimos anos, principalmente para atender ao consumidor que vem exigindo e preferindo tecnologias de produção limpa, econômica e ambientalmente correta. A estabilidade de um produto farmacêutico é um parâmetro importante para avaliar sua qualidade, segurança e eficácia. Este trabalho trata-se do desenvolvimento e realização de estudos de estabilidade preliminar e acelerada de uma pomada protetora labial com fator de proteção solar e vitamina E. Foram realizados sete pilotos de bancadas com matérias-primas e concentrações diferentes, resultando em uma formulação ideal para realização dos estudos de estabilidade. O produto foi acondicionado em potes de vidro e armazenado em três condições distintas de temperatura controlada e ao abrigo da luz (temperatura ambiente $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$; geladeira, $5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e câmara climática), sendo analisados em 0, 7 e 14 dias para teste de estabilidade preliminar e por mais 30, 60 e 90 dias para estabilidade acelerada. Avaliaram-se parâmetros organolépticos - aspecto, cor, odor, sabor e a sensação ao toque; físico-químico - pH, densidade, espalhabilidade, e centrifugação e microbiológico - contagem microbiana. Assim, a análise dos resultados permitiu a demonstração de boa estabilidade do produto na maioria dos testes realizados. No entanto o estudo sugere modificações na formulação e realização de estudos por um período maior.

Palavras-Chave: desenvolvimento, cosméticos, estudos de estabilidade, pomada.

ABSTRACT

The development of new cosmetic formulations has increased in recent years, mainly to serve the consumer who is demanding and preferring clean production technologies, economical and environmentally sound. The stability of a pharmaceutical product is an important parameter to evaluate their quality, safety and efficacy. This work deals with the development and realization of preliminary stability studies accelerated and a protective lip ointment with solar protection factor and vitamin e. were conducted seven pilots of countertops with raw materials and different concentrations, resulting in an ideal formulation to achieve the stability studies. The product was packaged in glass jars and stored in three distinct conditions of controlled temperature and protected from light (room temperature $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$; refrigerator, $5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ and climate chamber), being analyzed in 0, 7 and 14 days for preliminary stability test and 30, 60 and 90 days for accelerated stability. Organoleptic parameters were evaluated-aspect, color, odor, taste and feel to the touch; physicochemical-pH, density, dispersion, and centrifugation and microbiological testing-microbial count. Thus, the analysis of the results allowed the demonstration of good stability of the product in most tests. However the study suggests modifications in formulating and carrying out studies for a longer period.

Keywords: development, cosmetics, stability studies, ointment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Penetração da radiação ultravioleta na pele.....	16
Figura 2: Concentração de UVA 1/3 do UVB tendo como resultado FPS 17.2.....	27
Figura 3: Fluxograma das etapas do procedimento de manipulação.....	29
Figura 4: Gráfico da espalhabilidade da formulação de protetor labial segundo os dias de análises e as condições de exposição no teste de estabilidade preliminar e acelerada.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Descrição das matérias primas e diferentes combinações empregadas nos testes piloto para seleção da melhor formulação de protetor labial.....	34
Tabela 2: Descrição e quantidade dos componentes da formulação de protetor labial selecionada utilizados para manipulação da formulação.....	36
Tabela 3: Resultado das análises organolépticas.....	37
Tabela 4: Perfil do pH durante os testes de estabilidade da formulação de protetor solar em desenvolvimento.....	39
Tabela 5: Perfil de densidade da formulação de protetor labial durante os testes de estabilidade preliminar e acelerada.....	40

LISTA DE ABREVIATÖES/ SÍMBOLOS/ UNIDADES

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CL - Câmara climática

λ - Comprimentos que onda

d - Densidade

FPS - Fator de proteção solar

g - Grama

GE - Geladeira

m/v - Massa/volume

M₀ - Massa do picnômetro vazio

M₁ - Massa do picnômetro com água purificada

M₂ - Massa do picnômetro com a amostra

mg - Miligrama

mL - Mililitro

n° - Número

nm - Nanômetro

°C - Graus Celsius

PCA - Plate Cout Ágar

Pi – Piloto

% - Porcentagem

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

rpm - Rotações por minuto

SD - Sabouraud Dextrose

TA - Temperatura ambiente

UV - Radiação ultravioleta

UVA - Radiação ultravioleta A

UVB - Radiação ultravioleta B

UVC - Radiação ultravioleta C

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Estrutura da pele.....	15
2.2. O espectro solar.....	16
2.3. Os efeitos da radiação solar sobre a pele humana.....	17
2.4. Protetores labiais.....	19
2.5. Desenvolvimento de pomada.....	20
2.6. Matérias-primas.....	21
3. JUSTIFICATIVA.....	24
4. OBJETIVOS.....	25
4.1. Objetivo geral.....	25
4.2. Objetivos específicos.....	25
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
5.1. Componentes da formulação.....	26
5.1.2. Equipamentos.....	26
5.2. PREPARO DA FORMULAÇÃO.....	26
5.2.1. Procedimentos.....	27
5.3. ESTUDOS DE ESTABILIDADE.....	29
5.3.1. Estabilidade preliminar	30
5.3.2. Estabilidade acelerada.....	30
5.3.3. Avaliação organoléptica	30
5.3.4. Avaliação físico-química	31
5.3.5. Avaliação microbiológica	33
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	34
6.1. Formulação ideal.....	35
6.2. Estudo de Estabilidade Preliminar e Acelerada.....	36
6.3. Avaliação organoléptica.....	36
6.4. Avaliação físico-química.....	38
6.5. Avaliação microbiológica.....	43
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

Os avanços e desenvolvimentos científicos dos últimos séculos têm permitido o atendimento das necessidades básicas humanas da população mundial. O aumento da renda, da qualidade de vida e da longevidade dessa população faz com que todos dediquem muito mais tempo, recursos e esforços aos cuidados da higiene pessoal e da melhor aparência possível ao longo de sua vida.

Neste sentido os produtos cosméticos são fortes aliados, atuando em diferentes linhas, como limpeza, proteção solar, prevenção de sinais do envelhecimento e outros (GALEMBECK; CSORDAS, 2009).

No desenvolvimento de um novo produto cosmético, além dos princípios ativos, que devem ser estudados e validados para garantir as propriedades desejadas, é necessário considerar o processo de produção como um todo. O uso de conservantes e outros ingredientes químicos pode inviabilizar a venda desses, já que a total ausência deles resulta em um tempo de prateleira menor, então cada item da formulação deve atender os objetivos principais de um produto, sendo de eficácia, inocuidade, relação custo/benefício e aceitação pelo consumidor (SARRUF, 2013).

Para garantir que a estabilidade e qualidade serão mantidas durante todo o tempo de uso, as indústrias farmacêuticas devem realizar vários testes de estabilidade, garantindo assim a qualidade final de um determinado produto.

Aliado à qualidade e estabilidade, as indústrias cosméticas devem também atender às exigências da sociedade que vem exigindo e preferindo tecnologias de produção limpa, econômica e ambientalmente correta que, por sua vez, requerem um enorme esforço de estudantes, professores e pesquisadores nas Universidades e Indústrias, na busca de matérias-primas diferenciadas, naturais, saudáveis, competitivas e inovadoras. Assim, sob o ponto de vista do mercado, os consumidores que preferem usar cosméticos naturais ou com apelo natural, entendem que a pele merece um cuidado especial, o mesmo cuidado que é empregado na produção do mesmo (MASMOUDI et al., 2005).

Um ponto importante e de grande vantagem para as indústrias é o fato da legislação que regulamenta a segurança de produtos cosméticos por parte dos órgãos regulatórios e de vigilância sanitária ser menos rigorosa quando comparada à que regulamenta os medicamentos. Isso ocorre porque os produtos cosméticos

não se enquadram dentro da categoria de medicamentos, mas sim de produtos para cuidados do corpo e estética.

Pesquisa, desenvolvimento, produção e comercialização de cosméticos oferecem perspectivas promissoras de carreira para profissionais farmacêuticos. Esse setor possibilita e exige relações interdisciplinares e trabalhos conjuntos com cirurgiões plásticos e dermatologistas, pois além da sua contribuição à higiene e à estética, muitos cosméticos hoje apresentam também propriedades terapêuticas (SARRUF, 2013).

Este trabalho abordará a técnica de manipulação, a formulação mais adequada e os testes de estabilidade para uma pomada de base hidrofóbica, contendo fator de proteção solar e vitamina E.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estrutura da pele

Os seres humanos possuem a pele como sendo a principal proteção contra os danos solares, por isso ela acaba sendo a principal vítima dos efeitos nocivos da radiação solar. A pele é um escudo natural que possui camadas que, de fora para dentro, são: epiderme, derme e hipoderme.

A epiderme, é um tecido epitelial estratificado córneo, tem grande função protetora contra agressões físicas, químicas e biológicas, impermeabilizando a pele contra a entrada de água, e mantendo o seu pH entre 3,5 e 5,0. Os melanócitos são as células produtoras de pigmento e localizam-se predominantemente ao nível da camada basal. O seu número é aproximadamente o mesmo em todas as raças, sendo que o que varia é a sua morfologia, tamanho e disposição dos grânulos de melanina, o que é determinado geneticamente. (GALEMBECK; CSORDAS, 2009; STEINER, 2003).

A derme, ou mesoderme, ou camada intermediária é composta principalmente por colágeno e elastina. A síntese do colágeno depende da vitamina C, e tem a função de unir e sustentar os tecidos. Sua produção é mais intensa na adolescência e a partir dos 30 anos diminui gradativamente, levando à formação de rugas e flacidez da pele. A elastina tem a função de ligar a pele aos tecidos musculares, sendo muito elástica, o que permite que a pele retorne ao seu estado original após ser submetida a um estiramento forçado, como ocorre em uma gravidez. A falta de elastina provoca a formação de estrias na pele, que ocorrem no interior da mesoderme (GALEMBECK; CSORDAS, 2009; OLIVEIRA, 2009).

A hipoderme, ou endoderme, ou camada interna, é a camada mais profunda da pele. Nela são encontradas várias proteínas fibrosas e polissacarídeos sulfatados, que fazem a ligação entre as camadas externas da pele e os tecidos musculares e conjuntivos dos órgãos internos. A região adiposa serve como reserva de calorias, além de proteger o organismo de traumas e do calor (GALEMBECK; CSORDAS, 2009).

2.2. O espectro solar

Nos dias atuais, a pele bronzeada tem se mostrado como sendo um padrão de beleza, podendo muitas vezes ser associada a um aspecto de saúde e bem-estar para várias pessoas. Entretanto, apesar de comprovado os benefícios que o sol pode trazer aos seres humanos, por exemplo, ajudando na síntese de vitamina D, existe um lado perigoso quanto à sua exposição excessiva. Com o conhecimento e a divulgação destes efeitos nocivos que podem causar lesões que vão desde alterações estéticas, como o fotoenvelhecimento, até casos mais graves, como carcinomas e melanomas, a população está cada vez mais se conscientizando quanto aos prejuízos da exposição prolongada à radiação ultravioleta (UV) (CHORILLI et al., 2006).

A luz proveniente do sol e que irradia a superfície da Terra é composta por um espectro eletromagnético, que possui diversos intervalos de comprimentos de onda (λ) que foram classificados da seguinte maneira: 5% de radiação ultravioleta (UV) (100-400nm), 39% de luz visível (400-780nm) e 56% de infravermelho (>780 nm). A radiação UV, por sua vez, possui uma subdivisão dentro do seu próprio intervalo da seguinte forma: raios UVC (100-290 nm), UVB (290-320 nm), UVA1 (340-400 nm) e UVA2 (320-340 nm). Com relação a penetração na pele, quanto maior o λ da radiação, maior será sua penetração. UVA (λ longo) atinge a derme, enquanto UVB dificilmente ultrapassa a epiderme (Figura 1) (BALOGH et al., 2011).

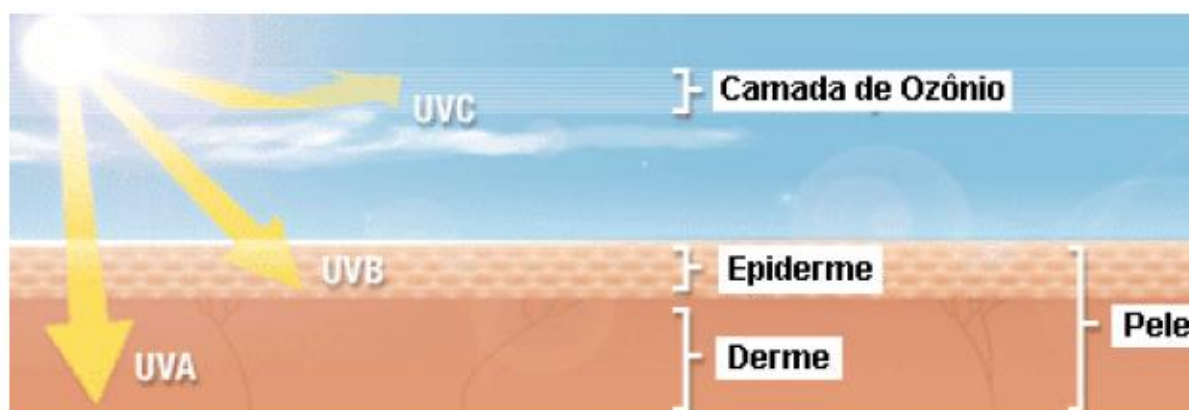


Figura 1: Penetração da radiação ultravioleta na pele. Fonte: Adaptado de <http://www.k2suncare.com/suncare-facts.html>.

Existem outros espectros de radiação com comprimentos de onda menores que 290 nm, que são filtrados pela camada de ozônio e não atingem a superfície terrestre, não causando assim nenhum dano à pele humana (MOTA, 2005).

Como a radiação UVA atinge a derme, pode promover danos aos componentes estruturais da pele na elastina e no colágeno, assim como necrose de células endoteliais e danos nos vasos sanguíneos, contribuindo para o envelhecimento precoce e surgimento de rugas, flacidez e ressecamento da pele. Enquanto a exposição à radiação UVB é dita como a mais genotóxica e mais eritematógena que a UVA, é responsável por queimaduras solares, fortes pigmentações e tem alto potencial carcinogênico, pois tem ação direta no DNA, interage com proteínas e diminui atividade antioxidante da pele, por agir principalmente na epiderme (SARRUF, 2013)

Apesar dos malefícios decorrentes da exposição à radiação UV, existem vários benefícios como produção de calor, sensação de bem-estar, síntese da vitamina D, estímulo à circulação sanguínea periférica, prevenção e cura do raquitismo (SARRUF, 2013). Após diversos estudos e descobertas a respeito dos protetores solares, observou-se que estes eram grandes aliados na busca de tratamentos para prevenção, controle e reversão do envelhecimento, particularmente do fotoenvelhecimento, o que despertou muito interesse, principalmente por parte das mulheres, em utilizar tais produtos (ARAÚJO; SOUZA, 2012).

Aliado a isso, houve a descoberta de substâncias que eram capazes de prevenir a queimadura na pele pelos mesmos raios.

2.3. Os efeitos da radiação solar sobre a pele humana

A radiação UV possui, comprovadamente, ação cumulativa na pele de acordo com o tempo de exposição ao longo dos anos. Esse efeito provoca uma série de reações que resultam no espessamento das camadas da pele devido à formação de espécies reativas de oxigênio, os radicais livres (BALOGH et al., 2011). Entretanto o espessamento da pele é um fato que provém de uma intensa batalha entre as células cutâneas e os raios do sol e, aliado à produção de melanina pelos melanócitos, é somente mais uma maneira de impedir que estes raios penetrem ainda mais fundo na pele humana (CHORILLI et al., 2006).

Os radicais livres chegam a um ponto no qual acabam por esgotar os mecanismos celulares de defesa, fazendo com que as células entrem num processo forçado de senescência, podendo gerar mutações genéticas no DNA. Este fato aliado à capacidade do DNA de absorver radiação UVA e UVB com grande facilidade faz com que este sistema entre em colapso, estando então propício a desenvolver metástase, gerando o câncer (BAGATIN, 2002). Isso nos faz pensar que os cuidados ao se expor ao sol se tornem mais do que uma questão puramente estética, mas também seja um cuidado com a saúde.

A proteção pode ser feita evitando-se a exposição à radiação solar em determinados horários, com o uso de chapéus e roupas fechadas, mas mesmo todos os cuidados físicos ainda não são suficientes para evitar os danos. É aí que entram os fotoprotetores, que são produtos que podem prevenir ou reduzir lesões celulares causadas pela exposição UV. Porém seu uso deve ser diário e contínuo para que promova o efeito desejado e proposto (CAMPOS, 2010). A região cérvico-facial é a mais acometida pelos cânceres cutâneos, principalmente áreas funcionais da face como lábios, pálpebras e asa do nariz. Os lábios são uma região bastante sensível e deve ser protegida com protetor solar específico para a área (SGARBI; CARMO; ROSA, 2007).

Os protetores podem ser compostos por diversos tipos de filtros UV, incluindo filtros inorgânicos, que são bloqueadores físicos, e orgânicos, que são absorvedores químicos (ARAÚJO; SOUZA, 2012). O que torna estes filtros mais ou menos eficazes é a medida do fator de proteção solar (FPS), que é um valor intrínseco de cada tipo individual de protetor. Isso quer dizer que a quantidade de protetor não faz com que a pele esteja mais protegida, mas sim a qualidade dele. Os protetores solares inorgânicos bloqueiam fisicamente a entrada dos raios UV na pele humana, através do espalhamento por difração ou irradiação dos mesmos. Já os filtros químicos e orgânicos atuam através da produção de reações químicas que impedem a entrada destes raios na pele (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007). Um dos filtros UVA orgânicos mais utilizados e usados neste trabalho é o Uvinul A PLUS (Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate) e o UVB é o Uvinul MC 80 (Ethylhexyl Methoxycinnamate), são utilizadas diferentes combinações de filtros com o objetivo de obter uma proteção de amplo espectro.

A Resolução RDC número 47/2006 da ANVISA contém a lista de filtros permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes no Brasil, bem

como seus limites de concentrações considerados seguros para saúde humana. Uvinul A PLUS e Uvinul MC 80 se encontram na lista.

Diante todos os malefícios que a exposição contínua e desprotegida causa na pele, o uso de filtros solares é uma realidade que deve ser abrangida como uma forma de promoção da saúde, e seu uso têm como objetivo a melhoria da qualidade de vida e a prevenção de diversas doenças de pele na população em todo o mundo (BALOGH et al., 2011).

2.4. Protetores labiais

Protetores labiais são formulações aplicadas aos lábios para evitar o ressecamento e proteger de diversos fatores ambientais (FERNANDES, et al., 2013). São produtos, geralmente em apresentação de cremes, pomadas, loções, géis, bastões, aerossóis e emulsões, usados topicamente para proteger a pele e seus anexos, evitando ou retardando os efeitos nocivos do sol. Por exemplo, as pomadas apresentam composição oleaginosa com proteção superior aos óleos fluidos, uma formulação excelente para hidratação, proteção dos lábios e de danos na pele dessa região (ARAÚJO; SOUZA, 2012).

Na literatura existem referências relacionadas aos batons e dados escassos sobre outras formas farmacêuticas usadas como protetores labiais. Embora as referências relacionadas com batom também possam ser aplicadas para este tipo de produto, estudos de características organolépticas e de estabilidade, tais como testes em diferentes temperaturas, umidade, luz solar, sabor agradável, inocuidade, suavidade durante a aplicação, aderência e fácil remoção intencional, são de extrema importância quando desenvolve um novo produto (FERNANDES et al., 2013).

Os lábios são bastante sensíveis e tem a pele três vezes mais fina que as demais regiões do corpo, eles necessitam de frequente hidratação, pois constantemente a saliva é secretada no interior da boca, língua e lábios, e ela tem propriedades salina que neutralizam a acidez bucal, portanto, produtos cosméticos para a boca e os lábios necessitam da faixa do pH estar próximo ao alcalino para serem compatíveis com o pH da saliva humana. Os lábios não possuem folículos, não produzem secreções sebáceas e não são recobertos pelo filme protetor lipídico

como as demais regiões do corpo, portanto são muito propensos à desidratação e a rachaduras (GALEMBECK; CSORDAS, 2009).

Segundo Steiner; Beldin; Melo (2003) um dos efeitos colaterais do uso de alguns medicamentos como o Roacutan, para tratamento de acne é o ressecamento dos lábios e eventuais fissuras, com isso se torna indispensável o uso de protetor solar específico nessa região para restaurar o conforto dos lábios, evitando também Queilitis que são inflamações na comissura labial, quando até mesmo o hábito de passar a língua sobre os lábios pode ressecá-los.

Assim, para desenvolver um protetor labial contendo protetor solar, é importante pensar primeiramente na forma farmacêutica desejada. Em seguida, deve-se pensar no veículo e nos excipientes que irão incorporar os ativos. Por último, é importante se pensar na técnica de fabricação utilizada, levando em consideração propriedades diferentes de cada matéria-prima. (ARAÚJO; SOUZA, 2012).

Entretanto, devido à grande concorrência entre diferentes indústrias, existem no mercado inúmeras apresentações destes produtos, introduzidos em diferentes veículos, cabendo ao consumidor escolher a melhor forma e formulação farmacêutica preferida (GALEMBECK; CSORDAS, 2009).

2.5. Desenvolvimento de pomada

Pomadas são preparações semissólidas destinadas à aplicação tópica sobre a pele ou nas membranas mucosas, são geralmente preparadas por fusão, tem consistência mole, devem se difundir rapidamente, não apresentar aspecto arenoso e que consiste de solução ou dispersão de um ou mais princípios ativos em baixas proporções em uma base adequada. São formulações que melhoram a aparência da pele, mantendo-a protegida, hidratada, macia, suave, flexível, permitindo regeneração de células e transporte de substâncias ativas até um determinado local (PAULA; PETROVICK, 1997; ANSEL; ALLEN; POPOVICH; 2000).

São formulações que podem ser de diferentes tipos de bases, o que lhes conferem propriedades quanto à aplicação e penetração na pele.

As bases são classificadas de acordo com os excipientes utilizados, podendo ser bases hidrofóbicas, bases de absorção, removíveis por água e hidrossolúveis. A seleção da base a ser utilizada depende de vários fatores como: velocidade de

liberação do fármaco; local de absorção; compatibilidade dos componentes; se desejável remoção facilmente ou não e as características do local a ser aplicada (ANSEL; ALLEN; POPOVICH; 2000).

As bases hidrofóbicas quando aplicadas à pele tem alto poder de emoliência, proteção e difícil lavagem. As bases de absorção não oferecem o mesmo grau de proteção das hidrofóbicas, pois são formulações que permitem adicionar quantidade de água, sendo útil para adjuvantes farmacêuticos. As removíveis por água são emulsões óleo-em-água. E por último as pomadas hidrossolúveis que não contém componentes oleosos, sendo facilmente laváveis (ANSEL; ALLEN; POPOVICH; 2000).

Quanto à penetração na pele, as pomadas podem ser classificadas em epidérmicas, endodérmicas e diadérmicas. As epidérmicas possuem fraco ou nenhum poder de penetração cutânea, as endodérmicas podem penetrar na epiderme, atuando nas camadas tissulares mais profundas, mais sem atingir a corrente sanguínea, e as pomadas diadérmicas são as que penetram profundamente a pele, permitindo a passagem do fármaco para corrente sanguínea.

Lembrando que a escolha de uma pomada é referente à aplicação, utilidade e preferência do consumidor (ALLEN, 2003).

2.6. Matérias-primas

A escolha da base de uma pomada adequada para um determinado produto requer certa experiência, dada à ampla variedade de matérias-primas disponíveis. A escolha final dependerá muito das propriedades e do uso pretendido para o produto final, bem como de outras substâncias presentes na formulação. Assim, o processo de manipulação como um todo é essencial para garantir a qualidade do produto final. Dentre as matérias-primas com maior frequência de uso em formulações de pomada, destacam-se a Taumatina que é uma proteína 100% natural presente na fruta Katemfe, é utilizado pela sua potente ação edulcorante e mascarador de sabor, principalmente amargo (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

O Mentol é um flavorizante que caracteriza sensação refrescante por um período relativamente longo, quando aplicado à pele, dilata os vasos sanguíneos causando sensação de frio, seguido de um leve efeito analgésico (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Óleo de soja refinado é extraído da semente de soja e é bastante utilizado em protetores labiais, por ser comestível e conter propriedades emolientes com sabor suave (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Óleo de rícino polioxil hidrogenado, sua utilização em cosméticos é basicamente pela função de agente emulsionante e solubilizante, ajudando na incorporação de vitaminas, resultando em um produto mais emulsionado. Possui um sabor desagradável e grande possibilidade de oxidação, tornando necessária a utilização de antioxidantes e flavorizantes (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Acetato de tocoferol é um tipo de tocoferol que é lentamente oxidado pelo oxigênio atmosférico, o que torna um antioxidante natural que aparece no nosso próprio corpo. Embora a concentração de Vitamina E normal seja muito pequena na epiderme, ela é um antioxidante solúvel na membrana celular. A forma da vitamina E com maior atividade é o α tocoferol, ela estabiliza as membranas celulares protegendo-as contra as agressões externas. O modo de ação se dá através da atração de água para a epiderme, funcionando como umectante (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009; BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

Manteiga de karitê é uma gordura vegetal extraída do fruto karitê, possui alto teor de lipídeos insaponificáveis e fitoesteróis naturais, o que lhe confere propriedades de absorção de radiação UV, diminuição da irritação superficial e eritema, estimulação do crescimento celular, além de ser excelente agente emoliente em produtos cosméticos (SARRUF, 2013; BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009).

Dex pantenol é um álcool, que é convertido em tecidos de ácido D-pantoténico (Vitamina B5), um componente da coenzima A no corpo que intervém em reações de acetilação. É amplamente utilizado na indústria farmacêutica e de cosméticos pelas propriedades como umectante e estimulação do crescimento celular (BAREL; PAYE; MAIBACH, 2009; BUHLER, 2001).

Cera de abelha é de origem animal, como por exemplo, a secretada pela abelha *Apis mellífera* para construção das paredes da colmeia, é uma matéria prima sólida que confere viscosidade ao produto, além de possuir propriedades antissépticas e cicatrizantes (SARRUF, 2013).

Dióxido de silício coloidal é uma sílica amplamente utilizada em cosméticos, é uma matéria prima que tem característica de possuir pequenas partículas em uma

grande área de superfície, é um excelente agente de viscosidade (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Triglicerídeo de cadeia média é bastante utilizado como agente emoliente, por ser um óleo de baixa viscosidade, tem alto poder de espalhamento, estabilidade oxidativa, além de possuir odor e sabor leve (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

3. JUSTIFICATIVA

As mudanças climáticas são um alerta de que a sociedade está mais vulnerável, sendo-se obrigada a vivenciar suas causas, e de adaptar-se aos seus efeitos. A mudança global do clima tem se manifestado de diversas formas, destacando-se o aumento de temperaturas médias, a intensidade de eventos climáticos extremos, alto índice de radiação UV, ventanias e diferenças significativas da umidade relativa do ar. Devido a esses fatores, os efeitos são sentidos na pele e em todo o corpo, a qual requer cuidados para evitar problemas de saúde (FILHO, 2014).

Diversas alterações são provocadas por essas mudanças, destacam-se as causadas na pele humana, especificamente da exposição continuada e desprotegida da pele labial às mudanças climáticas, havendo necessidade de proteção, formulações e formas farmacêuticas inovadoras que atendem todos os diferentes consumidores.

Sendo assim, atualmente o desenvolvimento de novos produtos cosméticos está se destacando na produção industrial, procurando atender às necessidades do mercado e proteger a saúde da população, gerando segurança, eficácia e aceitação do produto na sociedade.

A procura do usuário por produtos cosméticos está cada vez mais presente, devido à qualidade, preço e fácil acesso ao produto, pois os cosméticos estão diariamente na vida de todos. Sendo assim, motivou-se a elaboração de uma pomada protetora labial destinada à hidratação e proteção solar dos lábios.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Desenvolver e realizar estudos de estabilidade preliminar e acelerada de protetor labial com fator de proteção solar e vitamina E.

4.2. Objetivos específicos

Desenvolver diferentes combinações de princípios cosméticos e realizar testes piloto de bancada para encontrar a formulação ideal.

Elaborar o produto em lote de bancada para observação e análises da estabilidade preliminar e acelerada do produto.

Indicar os principais fatores extrínsecos e intrínsecos, e outros capazes de influenciar a estabilidade farmacêutica em diferentes temperaturas.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. COMPONENTES DA FORMULAÇÃO

Água destilada, uvinul mc 80 (*Ethylhexyl Methoxycinnamate*) (BASF®), uvinul a plus (*Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate*) (BASF®), taumatina (NUTRAMAX®), mentol (EMFAL®), óleo de soja refinado (LASAPE®), óleo de rícino, polioxil hidrogenado (LASAPE®), acetato de tocoferol (FOCUSQ®), manteiga de karitê (POLYTECHNO®), dex pantenol (EMFAL®), cera de abelha (GM®), dióxido de silício coloidal (SINTETICA®) e triglicerídeo de cadeia média (LASAPE®).

5.1.2. EQUIPAMENTOS

Balança analítica (SHIMADZU® MOD. AY200), chapa aquecedora (LOGEN SCIENTIFIC® MOD. STIRRER HOT PLATE), agitador (NOVA ÉTICA® MOD. M510-VERPB-3K5), centrífuga (HETTICH® MOD. MIKRO 200R), picnômetro (TKBERICHSEN® MOD. 151), pHmetro (LABMETER® MOD. PHS-3B), estufa (DELEO® MOD. DL-SE-03), câmara climática (NOVA ETICA® MOD. 420-CLDTS 300), refrigerador (ELETROLUX® MOD. H300), capela de fluxo laminar (VECO® MOD. CFLV 09), foram utilizados do laboratório de Farmacotécnica e da Microbiologia da Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, assim como vidrarias, espátulas, placas Petri e placas de vidro para análise de espalhabilidade.

5.2. PREPARO DA FORMULAÇÃO

Existem estudos que comprovam a eficácia e o fator de proteção solar (FPS) que o produto está de fato oferecendo, neste trabalho foi utilizado o *Sunscreen Simulator* no site da BASF (empresa química Alemã), um instrumento que permite estimar o FPS e a medição de UVA e/ou UVB. Esta ferramenta não descarta ensaios *in vivo* de FPS do produto final, porém, permite facilidade ao formulador para obter melhores concentrações do protetor solar para sua formulação ideal.

A princípio o produto teve uma proposta de FPS entre 15,0 – 29,9 indicando uma média proteção, com indicação de pele moderadamente sensível à queimadura

solar. A RDC nº 30/2012 estabelece que o Fator de Proteção UVA deve corresponder a no mínimo 1/3 do valor do FPS declarado. Como se utilizou 7% de UVB (Uvinul MC 80) e 2,7% de UVA (Uvinul A PLUS) o resultado do FPS de acordo com o *Sunscreen Simulator* foi de 17.2, estando dentro da média proposta inicialmente (Figura 2).

Input	Region: Europe		Date: 2014/07/30 14:59:34	
	Application amount: 2.0 mg/cm ²			
	UV Filter composition			
	INCI name	USAN name	Abbreviation	Amount
	Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate (Uvinul A Plus)	-	DHHB	2.7 %
	Ethylhexyl Methoxycinnamate (Uvinul MC80)	Octinoxate	EHMC	7 %
			Total:	9.7 %
SPF	SPF (ISO 24444): 17.2		Simulation of the sun protection factor in vivo (SPF, ISO 24444) is performed. A description of the calculations is given in: "In silico Determination of Topical Sun Protection", Bernd Herzog and Uli Osterwalder, Cosmetic Science Technology 2011, 62 - 70	
	Rating: 15		The UV Filter efficiency is the ratio of SPF and total UV Filter concentration (in %). The higher this value, the less Filter is required to achieve a certain SPF. This means a higher degree of freedom in the choice of other ingredients in a sunscreen formulation.	
	Filter efficiency: 1.8 (SPF/% UV Filter)			

Figura 2: Concentração de UVA 1/3 do UVB tendo como resultado FPS 17.2. Fonte: Elaborado pela autora, 2014. Disponível em: <<http://www.basf.com/suscreen-simulator.tml>>. Acesso em: 11 nov. 2014.

A pesquisa da formulação foi feita baseada no produto de referência Ceralip da empresa Laroche-Posay, sendo necessárias algumas modificações, como adição dos fatores de proteção solar, de um flavorizante, edulcorante/ mascarador de sabor e substituição de alguns excipientes.

5.2.1. Procedimentos

Para manipulação dos lotes piloto de bancada deste trabalho, foram utilizadas matérias-primas doadas pela Indústria Farmacêutica na qual foi realizado o estágio de conclusão de curso da discente. Estas foram estudadas e formuladas de acordo com *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*, ROWE; SHESKEY; QUINN (2009).

Os filtros solares Uvinul A PLUS (*Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate*) e o Uvinul MC 80 (*Ethylhexyl Methoxycinnamate*) foram selecionados pela ampla proteção UVA e UVB e por serem fotoestáveis.

Para o preparo da formulação, pesaram-se primeiramente as matérias-primas, triglicerídeo de cadeia média, óleo de soja refinado, uvinul A PLUS, uvinul MC80, óleo vegetal hidrogenado, cera de abelha e a manteiga de karitê. Em um béquer principal foi adicionada cada matéria-prima e aqueceu até temperatura de 55 - 60°C e agitou-se até completa homogeneização.

Com a temperatura constante adicionou-se o mentol até fundir-se completamente e em seguida adicionou-se o dióxido de silício coloidal aos poucos até completa homogeneização.

Em um segundo béquer, adicionou-se o óleo rícino polioxil hidrogenado junto com o dex pantenol e misturou-se até completa homogeneização. Verteu-se essa fase no béquer principal.

Em um terceiro béquer adicionou-se a água purificada junto com a taumatina até completa solubilização. Verteu-se essa fase no béquer principal.

O produto foi resfriado até temperatura de 35 – 45°C e sob agitação foi adicionado o acetato de tocoferol até completa homogeneização. Conforme o fluxograma abaixo.

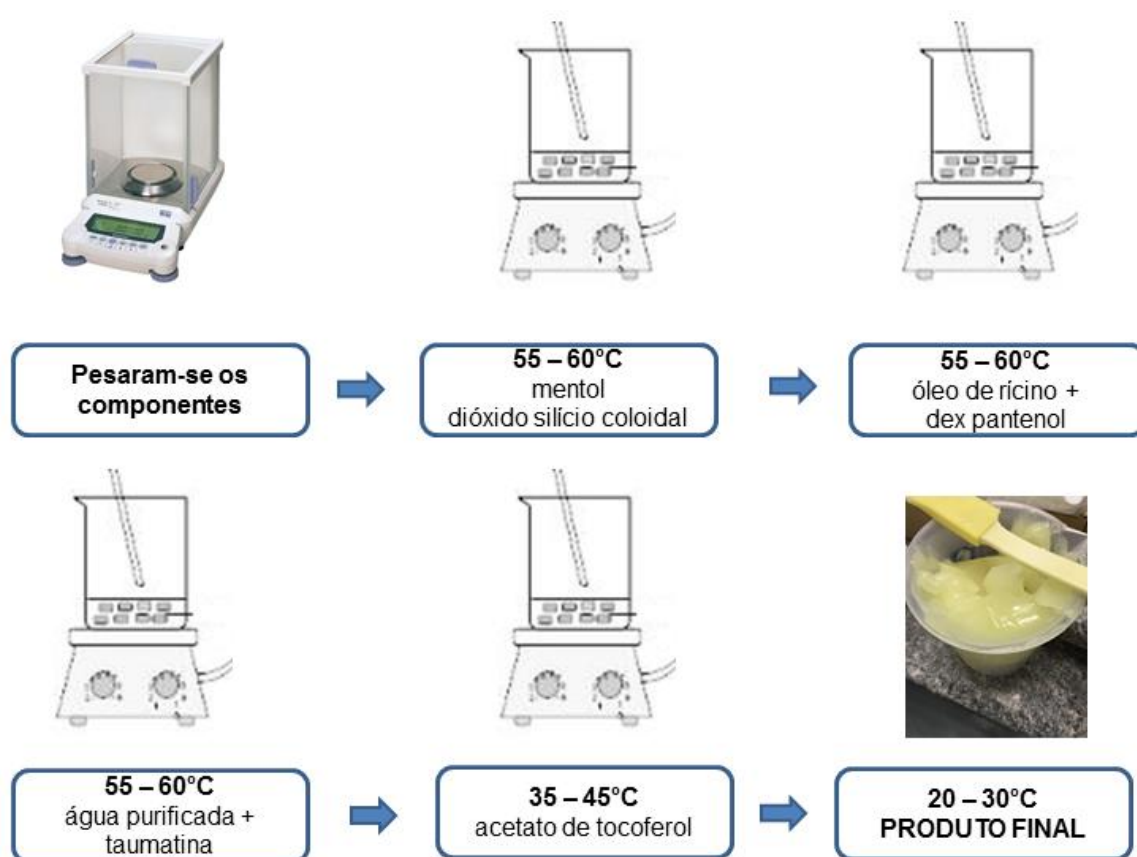


Figura 3: Fluxograma das etapas do procedimento de manipulação. Fonte: elaborado pela autora, 2015.

5.3. ESTUDOS DE ESTABILIDADE

O estudo de estabilidade de produtos cosméticos fornece informações sobre o comportamento de um produto, em determinado intervalo de tempo, em diferentes condições ambientais a que este possa ser submetido, desde a manipulação até o término do tempo de prateleira. Contribui para aperfeiçoar as formulações, estimar o prazo de validade e auxiliar no monitoramento da estabilidade físico-química, organoléptica e microbiológica, oferecendo informações de confiabilidade, qualidade e segurança do produto (BRASIL, 2004).

A sequência sugerida de estudos é preliminares, acelerados e de prateleira, para avaliar a formulação em etapas, buscando indícios que levem a conclusões sobre sua estabilidade (BRASIL, 2004). Os estudos feitos neste trabalho foram estabilidade preliminar e acelerada.

5.3.1. Estabilidade preliminar

Este teste consiste na realização da fase inicial do desenvolvimento do produto, auxiliando a escolha da formulação, utilizando diferentes temperaturas com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes, assim, este teste não tem a finalidade de estimar a vida útil do produto e sim de auxiliar na formulação geralmente sendo analisado em quinze dias (BRASIL, 2004).

De acordo com a RDC nº 01/2005, o produto foi acondicionado em potes de vidro e armazenado em três condições distintas de temperatura e umidade controlada e ao abrigo da luz: temperatura ambiente (TA), $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$; geladeira (G), $5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e câmara climática (CL), $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% UR $\pm 5\%$. Foram analisados parâmetros organolépticos (aspecto, cor, odor, sabor e a sensação ao toque); físico-químicos (determinação de pH, densidade, espalhabilidade e centrifugação) e microbiológico (contagem microbiana), por um período de 15 dias, sendo as amostras analisadas no tempo 0, 7 e 14 dias.

5.3.2. Estabilidade acelerada

É um estudo que pode ser empregado para estimar o prazo de validade do produto e tem duração de noventa dias, podendo ser estendido até seis meses (BRASIL, 2004).

O teste teve duração de 90 dias, as amostras foram acondicionadas em potes de vidro nas mesmas condições e analisadas segundo os mesmos parâmetros definidos para estabilidade preliminar, nos tempos 30, 60 e 90 dias.

5.3.3. Avaliação organoléptica

A avaliação organoléptica é um procedimento realizado para identificar as características de um produto, detectáveis pelos órgãos do sentido (aspecto, cor, odor, sabor e a sensação ao tato), permitindo uma análise imediata da amostra em estudo (BRASIL, 2004; BRASIL 2008).

As amostras mantidas em diferentes temperaturas foram analisadas visualmente a olho nu, contra um fundo branco, com o intuito de verificar alterações.

5.3.4. Avaliação físico-química

A avaliação físico-química é importante para pesquisar as alterações na estrutura da formulação que não são perceptíveis visualmente (BRASIL, 2004; BRASIL 2008).

As análises realizadas foram de determinação de pH, densidade, espalhabilidade e comportamento frente a centrifugação.

pH – A determinação do pH do produto foi realizada em amostra homogeneizada em água destilada (10%, m/v), a 25°C e submetida à leitura em um medidor de pH calibrado com soluções pH 4,0 e 7,0. O resultado foi apresentado com média de três leituras (BRASIL 2008; F. Bras. IV, 1988).

Densidade – A densidade foi medida utilizando picnômetro metálico para produtos semi-sólidos e viscosos. Pesou-se o picnômetro vazio e anotou seu peso (M_0). A seguir, encheu completamente com água purificada, evitando-se a introdução de bolhas. Após secá-lo cuidadosamente, pesou novamente e anotou seu peso (M_1). Em seguida encheu completamente o picnômetro (limpo e seco) com a amostra, evitando a formação de bolhas. Depois de secá-lo cuidadosamente, foi pesado mais uma vez e obteve sua massa (M_2). $d = (M_2 - M_0) / (M_1 - M_0)$ (BRASIL 2008).

Onde:

d = densidade

M_0 = massa do picnômetro vazio (g).

M_1 = massa do picnômetro com água purificada (g).

M_2 = massa do picnômetro com a amostra (g).

Espalhabilidade - Uma placa molde circular de vidro com diâmetro de 20 cm e 0,2 mm de espessura foi colocada sobre placa suporte de vidro (20 cm x 20 cm). Sob estas placas posicionou-se uma folha de papel milimetrado. A amostra foi homogeneizada e introduzida no orifício da placa e a superfície foi nivelada com espátula. A placa molde foi cuidadosamente retirada. Sobre a amostra foi colocada uma placa de vidro de peso pré-determinado. Após dois minutos foi calculada a superfície abrangida, pela medição do diâmetro vertical e horizontal, com posterior cálculo do diâmetro médio. Este procedimento foi repetido acrescentando-se cinco

placas no total, em intervalos de um minuto, registrando-se a cada determinação a superfície abrangida e o peso da placa adicionada (KNORST, 1991).

Esse teste de espalhabilidade é um teste que se baseia na resistência ao movimento forçado. Os resultados correspondem à relação entre a área de espalhamento com a força aplicada sobre o produto e o esforço limite, relação que corresponde ao fator de espalhabilidade.

A espalhabilidade (E_i) foi calculada por meio da equação: $E_i = d^2 \times \pi / 4$

Onde:

E_i : espalhabilidade da amostra para o peso i (mm^2).

d : diâmetro médio (mm).

π : 3,14.

As placas acrescentadas para o teste foram 5 e apresentavam os seguintes pesos: placa 1 com 300,72 g; placa 2 com 302,49 g; placa 3 com 302,70 g; placa 4 com 300,44g; e placa 5 com 301,44g.

Os dados foram descritos em termos de média e erro padrão. Para a comparação das médias nos diferentes tempos para cada grupo experimental, os pressupostos da normalidade (teste de *Sahpiro-wilk*) foram analisados, e então foi executado o teste H de *Kruskall-wallis*, com pós-teste de *Dunn*. O nível de significância estatística adotado foi de 5%. Os programas estatísticos utilizados foram *SPSS* versão 20.0 e *Graph Prism* versão 5.0.

Centrifugação - A centrifugação produz estresse na amostra devido à força da gravidade atuando nas partículas que se movem dentro do *eppendorf*. Esse teste foi feito em uma centrífuga, na qual foram colocados 1 mL da amostra em tubos do tipo *eppendorf* e submetidas a 3000 rotações por minuto (rpm) por 30 minutos à temperatura ambiente. A seguir, as amostras foram analisadas visualmente quanto à separação de fases, precipitação e presença de grumos (BRASIL, 2004; BRASIL 2008).

5.3.5. Avaliação microbiológica

Os testes feitos foram em Agar Sabouraud Dextrose (meio de enriquecimento para fungos) e PCA – Plate Count Ágar (meio de enriquecimento para contagem total de microrganismos). Foram realizados em capela de fluxo laminar em condições de higienização e cuidados com as amostras e equipamentos. Utilizou-se o método de plaqueamento em profundidade para determinar o número total de bactérias e fungos.

Alíquotas de 10g de cada formulação, em triplicata, em suas respectivas condições de armazenamento, foram transferidas para um *erlenmeyer* contendo 90mL de água peptonada 0,1% estéril, homogeneizou-se e transferiu 0,1mL da amostra preparada para placas contendo seus respectivos meios de cultivo (BRASIL, 2010).

Incubaram-se na estufa as placas contendo PCA $32,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 - 5 dias e as placas contendo ágar Sabouraud-dextrose a $22,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 – 7 dias.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Primeiramente elaborou-se lotes de 50g com diferentes combinações das matérias primas para seleção de formulação. Logo abaixo encontra-se o histórico de todos os pilotos realizados e as concentrações dos componentes modificadas, (Tabela 1). Ao total, foram testadas 7 formulações (P1 a P7) até a formulação ideal, Piloto 6 (P6).

Tabela 1: Descrição das matérias primas e diferentes combinações empregadas nos testes piloto para seleção da melhor formulação de protetor labial

DESCRIÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA EM PORCENTAGEM (%)	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
UVINUL MC80 (BASF ®)	-	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000	7,000
UVINUL A PLUS (BASF ®)	-	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700	2,700
TAUMATINA (NUTRAMAX ®)	-	-	-	-	0,015	0,015	0,015
AGUA PURIFICADA	-	-	-	-	0,500	0,500	0,500
MENTOL (EMFAL ®)	-	-	-	0,100	0,200	0,250	0,250
OLEO DE SOJA REFINADO (LASAPE ®)	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000	15,000	15,000
OLEO RICINO, POLIOXIL HIDROGEN (LASAPE ®)	1,500	1,500	1,500	1,500	1,500	1,500	1,000
ACETATO DE TOCOFEROL (FOCUSQ ®)	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
MANTEIGA DE KARITE (POLYTECHNO ®)	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
DEX PANTENOL (EMFAL ®)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
CERA DE ABELHA (GM ®)	5,700	5,700	6,000	6,000	6,000	6,000	6,000
DIOXIDO SILICIO COLOIDAL (SINTETICA ®)	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
TRIGLIC CADEIA MEDIA (LASAPE ®)	56,800	47,100	46,800	46,700	46,085	51,035	51,535

As formulações P1 a P7 apresentaram as seguintes características:

Pi 01- Piloto inicial realizado para ver a consistência do produto, sem protetores solar. Pouco viscoso, espalhabilidade boa, muito emoliente, com odor e sabor ruim.

Pi 02- Adição dos protetores solar. Pouco viscoso, espalhabilidade e emoliência boa, melhor odor e sabor.

Pi 03- Melhoria da viscosidade. Aumento da cera de abelha para 6,0%. Piloto com viscosidade, espalhabilidade e emoliência boa, porém com odor e sabor ruim.

Pi 04- Melhoria do sabor. Adição de mentol 0,1%. Quantidade insuficiente de mentol utilizado e com odor ruim.

Pi 05- Melhoria do sabor. Aumento do mentol para 0,2%, adição de água 0,5% para solubilização da taumatina 0,015% para mascarar o sabor amargo que persistia.

Pi 06- Melhoria do sabor e odor. Aumento do mentol 0,25% e diminuição do óleo de soja para 15 %. Piloto escolhido para teste de estabilidade preliminar, com pequeno odor de óleo.

Pi 07- Melhoria do odor. Diminuição do óleo de rícino polioxil hidrogenado para 1%. Piloto descartado, devido ao gosto muito amargo pela má solubilização do dexpanthenol.

6.1. Formulação ideal

A porcentagem de cada matéria-prima da formulação escolhida para realizar os estudos de estabilidade preliminar e acelerada, assim como a função e suas respectivas concentrações, encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Descrição e quantidade dos componentes da formulação de protetor labial selecionada utilizados para manipulação da formulação.

DESCRIÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA	FUNÇÃO DOS COMPONENTES	PORCENTAGEM (%)
UVINUL MC80 (BASF ®)	Princípio ativo, fator de proteção solar, UVB	7,000
UVINUL A PLUS (BASF ®)	Princípio ativo, fator de proteção solar, UVA	2,700
TAUMATINA (NUTRAMAX ®)	Edulcorante, mascarador de sabor	0,015
AGUA PURIFICADA	Solubilizante	0,500
MENTOL (EMFAL ®)	Flavorizante	0,250
OLEO DE SOJA REFINADO (LASAPE ®)	Agente emoliente	15,000
OLEO RICINO, POLIOXIL HIDROGEN (LASAPE ®)	Agente emulsionante, solvente	1,500
ACETATO DE TOCOFEROL (FOCUSQ ®)	Princípio ativo, Vitamina E, antioxidante	5,000
MANTEIGA DE KARITE (POLYTECHNO ®)	Agente emoliente	5,000
DEX PANTENOL (EMFAL ®)	Vitamina B5, umectante	1,000
CERA DE ABELHA (GM ®)	Agente de viscosidade	6,000
DIOXIDO SILICIO COLOIDAL (SINTETICA ®)	Agente de viscosidade	5,000
TRIGLIC CADEIA MEDIA (LASAPE ®)	Agente emoliente/ veículo	51,035

Após seleção da formulação de protetor labial ideal, esta foi submetida aos demais testes de estabilidade.

6.2. Estudo de Estabilidade Preliminar e Acelerada

Os resultados dos estudos de estabilidade preliminar e acelerada serão apresentados juntos, uma vez que são complementares. Destaca-se que foram testes separados, tendo sido realizado inicialmente o teste de estabilidade preliminar e posteriormente o teste de estabilidade acelerada.

6.3. Avaliação organoléptica

A análise organoléptica permitiu avaliar de forma simples e imediata o resultado da formulação em diferentes temperaturas e tempos, por meio de análises

comparativas. As amostras foram armazenadas em temperatura ambiente, geladeira e câmara climática, sendo em cada análise as características organolépticas classificadas em N- normal; LM- levemente modificado; M- modificado e AM- altamente modificado (BRASIL, 2004). Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultado das análises organolépticas.

TEMPO	0	07			14			30			60			90		
	TA	TA	TG	CL	TA	TG	CL	TA	TG	CL	TA	TG	CL	TA	TG	CL
Aspecto	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cor	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Odor	N	N	N	N	N	N	N	<u>LM</u>	<u>LM</u>	<u>LM</u>	M	M	M	M	M	M
Sabor	N	N	N	N	N	N	N	<u>LM</u>	<u>LM</u>	<u>LM</u>	M	M	M	M	M	M
Sensação ao tato	N	N	N	N	N	N	N	<u>LM</u>	<u>LM</u>	<u>LM</u>	<u>LM</u>	<u>LM</u>	<u>LM</u>	<u>LM</u>	<u>LM</u>	<u>LM</u>

Nota: N-normal; LM-levemente modificado; M-modificado e AM-altamente modificado, nos tempo 0, 7, 14, 30, 60 e 90 dias. TA- Temperatura ambiente ($20 \pm 5^\circ \text{C}$); GE- Geladeira ($5 \pm 2^\circ \text{C}$); CL- Câmara climática ($40 \pm 2^\circ \text{C}$).

Quando armazenadas em temperatura ambiente, geladeira e câmara climática a formulação manteve sua estabilidade e semelhança em relação ao esperado até 14 dias de análise, no que se refere ao aspecto, cor, odor, sabor e sensação ao tato. As amostras mantidas nas três diferentes temperaturas ao 30º dia apresentaram odor e sabor de ranço diferente do que era percebido antes, e a sensação ao tato com pequenas arenosidades/grumos. A partir do 30º dia a sensação ao tato não foi modificada e o sabor e odor de ranço ficou mais predominante no produto, havendo pouca percepção do sabor da menta usado na formulação.

Quando um produto de base oleosa fica exposto ao ar ou em temperaturas extremas, pode se degradar por oxidação, gerando o desagradável odor de ranço.

Levando em consideração esse aspecto foi adicionada a vitamina E como antioxidante à formulação, porém a concentração de acetato de tocoferol não foi suficiente para o combate à oxidação. Assim como as formulações de bases oleosas de CORDEIRO et al., (2013), que apresentaram forte odor de ranço, sendo considerada uma alteração modificada do que era esperado.

A reação de oxidação também se inicia sob ação da luz ultravioleta, havendo necessidade de adição a alguns produtos cosméticos aos bloqueadores de UV, para absorver esses raios, antes que eles reajam com os lipídios da base oleosa (GALEMBECK; CSORDAS, 2009).

Quanto à coloração, foram classificadas de coloração amarelo claro em todos os tempos de análises, não havendo nenhuma modificação quanto ao aspecto e cor do produto, mesmo em diferentes temperaturas.

6.4. Avaliação físico-química

pH

O pH é determinado pela diferença de potencial entre dois eletrodos imersos na amostra ou na diluição a ser analisada e depende da atividade dos íons de hidrogênio na solução, devem ser analisados em triplicata para obter resultados eficazes e seguros quanto à esta avaliação (BRASIL, 2004; BRASIL, 2008)

Quanto ao pH da pele, ele é levemente ácido (4,6 – 5,8), e os cosméticos destinados para este local devem possuir pH em torno de 5.0. Como o produto é para a boca e os lábios, este também não deve ser muito ácido, pois é preciso ser compatível com o pH da saliva humana, para que não ataque as gengivas e os dentes (GALEMBECK; CSORDAS, 2009).

O pH de uma pomada deve garantir a estabilidade dos ingredientes da formulação. A maior estabilidade dá-se quando a variação do pH é pequena ou quando não há essa variação.

Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Perfil do pH durante os testes de estabilidade da formulação de protetor solar em desenvolvimento.

	1º dia	7º dia	14º dia	30º dia	60º dia	90º dia
Ambiente	4,90 ($\pm 0,01$)	4,92 ($\pm 0,02$)	4,95 ($\pm 0,01$)	4,96 ($\pm 0,01$)	4,97 ($\pm 0,01$)	4,98 ($\pm 0,01$)
Geladeira	-	4,93 ($\pm 0,01$)	4,94 ($\pm 0,01$)	4,86 ($\pm 0,01$)	4,89 ($\pm 0,01$)	4,89 ($\pm 0,01$)
Câmara climática	-	4,92 ($\pm 0,01$)	4,95 ($\pm 0,01$)	4,88 ($\pm 0,01$)	4,89 ($\pm 0,01$)	4,90 ($\pm 0,01$)

Nota: TA- Temperatura ambiente ($20 \pm 5^\circ \text{C}$); GE- Geladeira ($5 \pm 2^\circ \text{C}$); CL- Câmara climática ($40 \pm 2^\circ \text{C}$). ($p < 0,05$)

Os resultados obtidos indicam que as amostras armazenadas nos primeiros quatorze dias em condições diversas de armazenamento com temperaturas distintas, não demonstraram variações significativas de pH ($p < 0,05$), como o estudo de SIEBEN (2012) em pomadas de bases oleosas. Contudo, observa-se uma leve diminuição do pH do produto armazenado na geladeira e na câmara climática sendo indicativos de instabilidade a partir do 30º dia, e depois permaneceu constante até 90 dias de análise.

Segundo Masmoudi et al. (2005), a diminuição do pH pode representar uma oxidação da fase oleosa com formação de hidroperóxidos ou mesmo a hidrólise de triglicerídeos levando à formação de ácidos graxos.

Densidade

Densidade é expressa em massa de uma substância e o volume que ela ocupa. Para se determinar a densidade de um produto semi-sólido utiliza-se um picnômetro metálico, por ser mais prático e evitar perda de produto e/ou entrada de ar, o que inviabilizaria o teste (BRASIL, 2004; BRASIL 2008).

É importante realizar esse estudo, pois a quantidade de produto a ser envasado em seu material de embalagem primário depende principalmente da densidade. Deve-se avaliar se ocorrem grandes variações de densidade em

diferentes temperaturas e tempos, garantindo assim a segurança do produto e a embalagem mais adequada.

Os resultados da avaliação da densidade nos diferentes tempos dos testes de estabilidade preliminar e acelerada estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Perfil de densidade da formulação de protetor labial durante os testes de estabilidade preliminar e acelerada.

	1º dia	7º dia	14º dia	30º dia	60º dia	90º dia
Ambiente	0,961 ($\pm 0,002$)	0,964 ($\pm 0,002$)	0,974 ($\pm 0,002$)	0,987 ($\pm 0,001$)	0,988 ($\pm 0,001$)	0,987 ($\pm 0,001$)
Geladeira	-	0,954 ($\pm 0,002$)	0,960 ($\pm 0,003$)	0,979 ($\pm 0,001$)	0,985 ($\pm 0,002$)	0,987 ($\pm 0,001$)
Câmara climática	-	0,981 ($\pm 0,001$)	0,986 ($\pm 0,001$)	0,992 ($\pm 0,003$)	0,994 ($\pm 0,001$)	0,994 ($\pm 0,001$)

Nota: TA- Temperatura ambiente ($20 \pm 5^\circ \text{C}$); GE- Geladeira ($5 \pm 2^\circ \text{C}$); CL- Câmara climática ($40 \pm 2^\circ \text{C}$). ($p < 0,005$)

Assim como GIESBRECHT (2011) os resultados correspondentes à densidade são de uma pomada hidrofóbica e não apresentaram alterações significativas ao longo do tempo (90 dias), estando entre 0,890 a 0,999 g/cm³ o que é esperado para este tipo de formulação.

Os parâmetros tais como pressão, temperatura e concentração, são variáveis importantes de serem analisadas para determinar uma condição ideal a um produto, pois de acordo com MASUDA et al. (1993), esses parâmetros podem modificar a densidade, sendo explicadas pela variação da densidade móvel, ou seja, ocorre essa variação quando o produto se encontra acondicionado em diferentes condições de armazenamento. Temperaturas elevadas faz com que a densidade tende a aumentar, explicando a variação obtida nesse estudo.

Espalhabilidade

A consistência de uma pomada afeta diretamente a facilidade com que o produto se remove da embalagem em que se acondiciona, bem como a facilidade com que se espalha e com que adere à zona de aplicação (OLIVEIRA, 2009).

A consistência depende de vários fatores e pode ser analisada pela determinação da viscosidade ou espalhabilidade do produto. Essas análises são obtidas por ensaios reológicos. Os ensaios reológicos são um ramo da Físico-Química que pretende analisar as propriedades e o comportamento mecânico da matéria que sofre uma deformação ou um escoamento, devido a uma ação que é submetida (OLIVEIRA, 2009).

Os dados referentes à espalhabilidade são importantes, pois se a pomada produzida tiver melhores características reológicas, ela poderá ser utilizada de maneira mais agradável no momento de sua aplicação sobre a pele lesada e em menor quantidade, levando a uma redução do consumo dessa preparação com a mesma eficácia desejada. Por meio deste ensaio é possível constatar se a formulação permaneceu com as mesmas propriedades de espalhabilidade após o período de estocagem, nas diversas situações que podem ser submetidas (BORELLA et al., 2010).

Esse teste determina modificações na área de utilização do produto, podendo facilitar ou dificultar a sua aplicação (CORDEIRO et al., 2013).

O teste realizado para análise da consistência da pomada permitiu representar a espalhabilidade em gráficos, bem como a obtenção da espalhabilidade máxima, quando a adição de massa não provoca alterações significativas nos valores das áreas (BORELLA et al., 2010).

Para determinação desses valores, foram utilizados testes de estatísticas para comparações entre as médias dos diferentes pontos de espalhabilidade realizados em triplicata em amostras acondicionadas em diferentes temperaturas e tempos.

Os resultados estão apresentados na figura 4.

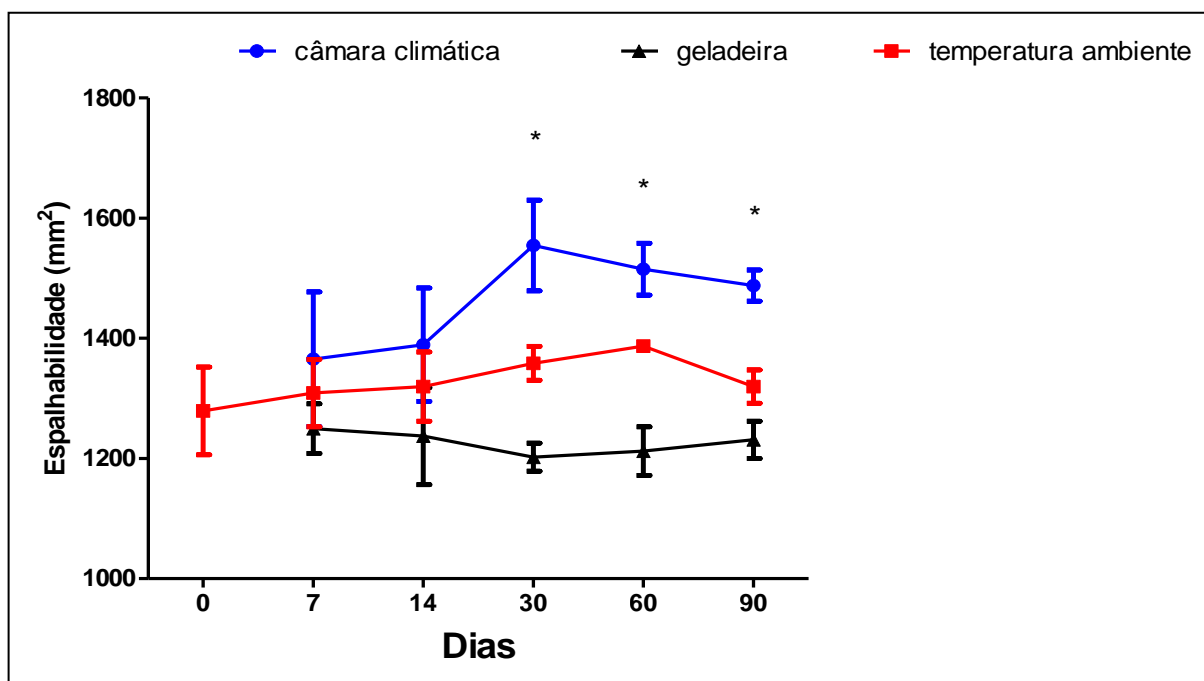


Figura 4: Gráfico da espalhabilidade da formulação de protetor labial segundo os dias de análises e as condições de exposição no teste de estabilidade preliminar e acelerada.

*Nota: Os pontos representam as médias e as barras de erro, o intervalo de confiança a 95%. CL ($p=0,013$); TA ($p=0,05$); GE ($p=0,068$)

Os testes de espalhabilidade realizados mostraram que a relação entre as áreas e o esforço-limite da pomada acondicionada à temperatura ambiente e geladeira foram estatisticamente iguais no decorrer de todo o tempo de análise do produto, não havendo diferença significativa. O mesmo se observou com as pomadas acondicionadas à temperatura da câmara climática, porém no 30º dia experimental, houve aumento da espalhabilidade, que se manteve estatisticamente constante até 90 dias (Figura 5). A significância também foi notada pelo valor de $p<0,05$. Na câmara climática $p=0,013$, no qual, valores abaixo de 5% há diferença estatística.

Essa instabilidade observada na câmara climática também ocorreu na formulação de CORDEIRO et al., (2013), havendo a necessidade de repetir a análise para gerar dados estatisticamente mais corretos e analisar esse produto por um período de tempo maior.

Nas diferentes condições de temperaturas e umidade, a formulação apresentou valores crescentes de espalhabilidade com adição de pesos sucessivos,

representados pelas placas de vidro, sendo observados pelos dados obtidos no decorrer do estudo.

Centrifugação

O teste de centrifugação determina o comportamento em que a formulação é apresentada ao término das condições de estocagem, permitindo verificar possíveis instabilidades no produto, pelo aumento da mobilidade das partículas em consequência do aumento da força da gravidade (BRASIL, 2004).

A formulação desenvolvida acondicionada em temperatura ambiente ($20 \pm 5^\circ \text{C}$); geladeira ($5 \pm 2^\circ \text{C}$) e câmara climática ($40 \pm 2^\circ \text{C}$) foram submetidas a este teste em triplicata, não apresentou instabilidade após centrifugação, não havendo separação de fases, precipitação, grumos ou outros sinais de instabilidade frente ao teste preliminar, sendo considerada estável e assim, quando submetida ao teste de estabilidade acelerado também obteve o mesmo resultado referente ao preliminar e ao esperado da formulação, mantendo suas características e propriedades como os resultados de VAUCHER; SCHAPOVALE (2003).

6.5. Avaliação microbiológica

Durante a realização do estudo de estabilidade preliminar, foram plaqueadas e incubadas placas com as amostras armazenadas em diferentes condições de temperatura e estocagem. Após incubação, não foi observado crescimento bacteriano ou de fungos, portanto, a formulação não exibiu contaminação microbiana, apesar de manipulada em ambiente que não atende em sua totalidade aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BRASIL, 2010).

No estudo de estabilidade acelerada, as amostras foram analisadas por mais 90 dias, e atenderam as exigências da Resolução nº 481 de 23 de setembro de 1999 que dispõe sobre os parâmetros para controle microbiológico de produtos cosméticos, na qual não houve contagem de microrganismos mesófilos aeróbios totais, ausência de *Pseudomonas aeruginosa*, ausência de *Staphylococcus aureus*, ausência de *Coliformes totais e fecais* e ausência de *Clostrídios* sulfito redutores.

Este fato evidencia a ação das matérias-primas usadas como antioxidante no produto, pois este não tem adição de qualquer conservante na formulação, a correta

manipulação e preparação contribui também para esse resultado, assim como assepsia, desinfecção rotineira das instalações e equipamentos, atendendo as boas práticas de manipulação.

A qualidade microbiológica de um produto constitui um dos atributos essenciais para o seu desempenho adequado, principalmente em relação à segurança, eficácia e aceitabilidade. Entretanto, este constitui um dos aspectos críticos para desenvolvimento de produtos como medicamentos e cosméticos, caracterizados por apresentarem composição complexa, e considerados fontes ricas em nutrientes para o crescimento de micro-organismos (YAMAMOTO, 2004).

A contaminação microbiana pode comprometer o desempenho do produto devido à quebra da estabilidade da formulação, alteração das características físicas e aparência, além de levar a inativação dos princípios ativos e excipientes da formulação (YAMAMOTO, 2004).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca por produtos estáveis e seguros tornou o farmacêutico um profissional essencial na produção de cosméticos, e seu desenvolvimento está cada vez mais se aperfeiçoando, devido a estudos que permitem compreender as características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas e as interações que ocorrem, além de matérias-primas, embalagens, equipamentos e um amplo conhecimento que contribuí para a fabricação de produtos eficazes e seguros para o uso, minimizando efeitos indesejáveis e danos à saúde do usuário.

São vários os fatores que interferem na estabilidade de um produto, podendo ocorrer desde a matéria-prima até o produto acabado pós-venda, necessitando de um controle e um estudo em todo processo de fabricação.

A aplicação tópica de protetor labial contendo fator de proteção solar e vitamina E tem aumentado significativamente em função do grande interesse em produtos que protege a pele dos danos da radiação UV. Dessa maneira o desenvolvimento de produtos cosméticos contendo essas matérias primas em suas formulações oferecerá ao consumidor um produto mais estável e com eficácia comprovada na prevenção de diversos fatores.

Quanto aos objetivos deste trabalho, foram desenvolvidas diferentes formulações da pomada protetora labial em escala de piloto de bancada, a fim de se obter uma formulação ideal para dar início aos estudos de estabilidade preliminar e em seguida estabilidade acelerada.

Os resultados obtidos no estudo de estabilidade preliminar, a formulação apresentou estabilidade quanto à avaliação organoléptica por 14 dias. As amostras analisadas após o 30º dia apresentaram odor e sabor de ranço diferente do que era percebido antes, e a sensação ao tato com pequenas arenosidades ou grumos.

Nos parâmetros físico-químicos e microbiológicos a formulação permaneceu estável e sem alterações significativas, tanto no estudo preliminar quanto no acelerado, salvo uma leve diminuição do pH da amostra armazenada na geladeira e na câmara climática sendo indicativos de instabilidade a partir do trigésimo dia, mais logo permaneceu constante até noventa dias de análise.

Esse estudo mostrou uma provável compatibilidade entre as matérias-primas empregadas, podendo adequar a formulação para melhorar as características

organolépticas. Como a formulação é altamente apolar, esses caracteres foram prejudicados, apresentando instabilidade no estudo acelerado.

Ressalta-se, portanto, a necessidade de melhoramento da formulação com relação ao odor, sabor e sensação ao tato. Poderiam ser avaliadas alterações da natureza da formulação, modificando a base da pomada para emulsão. Mudanças no veículo da formulação para bases hidrossolúveis, conhecidas como pomadas hidrofílicas, assim como foram às perspectivas de SIEBEN (2012), propondo soluções aos problemas que o mesmo venha a causar na saúde e na aceitabilidade do produto final pelo consumidor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, L. V. BASICS OF COMPOUNDING for Dry-Skin Conditions. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**. Vol. 7, nº 6. November/December, 2003.

ANSEL, Howard C.; ALLEN, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 9. ed São Paulo: **Artmed**, 568 p, 2000.

ARAUJO, T. S.; SOUZA, S. O. Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. **Scientia Plena**. v. 4, nº 11, 2012.

BAGATIN, E. Mechanisms of skin aging and the role os cosmeceuticals. **Arch Dermatol**, v.138, p.1462-70, 2002.

BALOGH, T. S.; PEDRIALI, C. A.; BABY, A. R.; VELASCO, M. V. R.; KANEKO, T. M. Ultraviolet radiation protection: current avaiableresourses in photoprotection. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 86, nº 4, p. 732-742, 2011.

BAREL, O. A.; PAYE, M.; MAIBACH, I. H. Handbook of cosmetic science and technology. 3rd ed, **Informa Healthcare USA, Inc**, 2009.

BORELLA, J. C.; RIBEIRO, N. S.; TEIXEIRA, J. C. L.; CARVALHO, D. M. A. Avaliação da espalhabilidade e do teor de flavonoides em forma farmacêutica semissólida contendo extratos de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae). **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, 31(2):193-197, 2010.

BORGHETTI, G. S.; KNORST, M. T. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Passo Fundo, v. 42, n. 4, p. 531-537, out-dez. 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Farmacopeia Brasileira. Brasília, v.1, p. 546, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Farmacopeia Brasileira. São Paulo, Atheneu, 4 ed, pt 1, p. 375, 1988.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos**. 2. ed. Brasília: ANVISA, 121p., 2008. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/material/guia_cosmetico.pdf>. Acesso em: 09 abril de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília, DF: ANVISA, 2004. 52p. (Series Tematicas. Qualidade, v.1). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia_series.htm> Acesso em: 09 abril de 2015.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 481, de 23 de setembro de 1999. Estabelece parâmetros para controle microbiológico de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 set 1999.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 47, de 16 de março de 2006. Lista de Filtros Ultravioletas Permitidos para Produtos de Higiene Pessoais, Cosméticos e Perfumes. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 mar 2006.

BUHLER, Volker. Vademecum for Vitamin Formulations. 2., **Rev. ed. Stuttgart: Wiss. Ver. –Ges.**, 2001.

CAMPOS, V. F. **Fotoproteção Oral**. 68f. Monografia (Trabalho de Conclusão do Curso de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo – USP, São Paulo. 2010.

CHORILLI, M.; UDO, M.S.; CAVALLINI, M.E.; LEONARDI, G.R. Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações fotoprotetoras contendo Granlux GAI-45 TS®. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 27, nº 3, p. 237-246, 2006.

CORDEIRO, M. S. F.; COSTA, J. K. B.; LIMA, C. G.; JUNIOR, J. D. C. C.; MELO, A. F. M. Desenvolvimento tecnológico e avaliação de estabilidade de gel dermatológico a partir do óleo essencial de gengibre (*Zingiber officinale Roscoe*). **Rev. Bras. Farm.** 94 (2): 148-153, 2013.

FERNANDES, A. R.; DARIO, M. F.; PINTO, C. A. S. O.; KANEKO, T. M.; BABY, A. R.; VELASCO, M. V. R. Stability evaluation of organic Lip Balm. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n.2, apr/jun., 2013.

FILHO, S. R. Entrevista com Carlos Nobre: “É essencial dar às questões de adaptação a mesma ênfase dada à mitigação”. **Sustentabilidade em Debate**, Brasília, v. 5, n. 1, p. 196-202, jan/abr 2014.

FLOR, J; DAVOLOS, M. R.; CORREA, A. A. Protetores solares. **Quim. Nova**, Vol. 30, No. 1, 153-158, 2007.

GALEMBECK, F.; CSORDAS, Y. Cosméticos: a química da beleza. 2.ed. Rio de Janeiro: **Ed., Larousse do Brasil**, 2009.

GIESBRECHT, P. C. P. **Efeitos da pomada de óleo de Copaíba em queimadura cutânea em rato.** (Dissertação de Mestrado em Ciência Animal) - Curso para obtenção de título de Mestre em Ciência Animal. Vila Velha, ES, 61 p. 2011.

KNORST, M. T. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides*. Lam. DC. Compositae. (Marcela)** (Dissertação de Mestrado. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul). Porto Alegre, 228p, 1991.

LEONARDI, Gislaine Ricci; GASPAR, Lorena Rigo; CAMPOS, Patrícia M. B. G. Maia. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, out. 2002.

MASMOUDI, H.; LE DRÉAU, Y.; PICCERELLE, P.; KISTER, J. The evaluation of cosmetic and pharmaceutical emulsions aging process using classical techniques and a new method: FTIR. **Int. J. Pharm.**, v.289, n.1/2, p.117-131, 2005.

MASUDA, M; KOIKE, S.; HANDA, M.; SAGARA, K.; MIZUTANI, T. Application of Supercritical Fluid to Assay Fat-Soluble Vitamins in Extraction and Chromatography Hydrophobic Ointment. **Analytical Sciences**, vol. 9. 29-32, FEBRUARY 1993.

MOTA, A. C. V. **Estudo de cedência de filtros solares inclusos em sistemas de liberação**. 90f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-graduação mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2005.

OLIVEIRA, A. Z. M. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico**. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2009.

PAULA, I. C. & PETROVICK, P.R. Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato seco nebulizador de *Achyrocline Satureioides* (LAM.) DC. Compositae (Marcela). **Caderno de Farmácia**, v. 13, n. 2, p. 143-145, 1997.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. Handobook of Phamaceutical Excipientes. Sixth edition, **Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association**, 2009.

SARRUF, D., F. **Influência da manteira de karitê (*Butyrospermum parkii*), do dióxido de titânio e do p-metoxixinamato de octila sobre parâmetros físico e eficácia in vitro de fotoprotetores labiais moldados**. (Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Curso de pós-graduação em fármaco e medicamentos área de produção e controle farmacêuticos. USP, São Paulo, 290 p. 2013.

SBARBI, F. C.; CARMO, E. D.; ROSA, L. E. B. Radiação ultravioleta e carcinogênese. **Rev. Ciênc. Méd.**, Campinas, 16(4-6): 245-250, jul./dez., 2007.

SIEBEN, P. G. **Composição fitoquímica de cascas de *Persea major* (meisn.) l.e.kopp (lauraceae), desenvolvimento e avaliação preliminar de formas farmacêuticas para uso tópico.** (Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 89 p. 2012.

STEINER, D.; BELDIN, V.; MELO J. S. J. Acne vulgar. **Rev. Bras Med**; 60:489-95, 2003.

VAUCHER, L. C. & SCHAPOVAL E. S. Método físico-químico para doseamento de bacitracina. **Rev. Bras. Farm.**, 84(2): 43-45, 2003.

YAMAMOTO, D. C. H. et al. Controle de Qualidade Microbiológica de Produtos Farmacêuticos, Cosméticos e Fitoterápicos Produzidos na Zona da Mata, MG. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA, 2.,2004, Belo Horizonte. **Anais eletrônicos.** Belo Horizonte, set-2004. Disponível em: <<https://www.ufmg.br/congrext/Desen/Desen7.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2015.